

Ю.П. ОРЛОВ ¹, В.В. АФАНАСЬЕВ ²

ГИПОКСИЯ И ГИПЕРОКСИЯ В ПРАКТИКЕ АНЕСТЕЗИОЛОГА-РЕАНИМАТОЛОГА. РОЛЬ СУКЦИНАТОВ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ ¹, г. Омск,
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург ²,
Российская Федерация

Целью обзора являлся анализ потенциально негативных эффектов гипероксии у разных групп пациентов, находившихся в критическом состоянии, в том числе после остановки сердца, черепно-мозговой травмы, инсульта, а также в случаях развития сепсиса. Установлено, что при указанных патологических процессах и нозологических формах имеются доказательства того, что гипероксия может оказывать прямой и косвенный повреждающий эффект. Тяжелыми следствиями гипероксии являются не только активация свободно-радикального окисления и чрезмерный синтез активных форм кислорода, но и прямое токсическое повреждение легких, которое связано с развитием ателектазов, трахеобронхита и интерстициального фиброза. Гипероксия может вызывать повреждение любых тканей и органов посредством периферической вазоконстрикции, что крайне неблагоприятно для пациентов после остановки сердца, после перенесенной черепно-мозговой травмы и инсульта, а также для септических пациентов.

Данные обзора подчеркивают, что с учетом индивидуальной адаптации к гипоксии, кислород должен использоваться индивидуально, в соответствии с оценкой текущей потребности в нем. При использовании гипероксии у пациентов в критическом состоянии возможно уменьшение токсического эффекта кислорода с помощью сукцинатов, обеспечивающих поддержание механизма адаптации к гипоксии, и оказывающих антиоксидантный и антигипоксикантный эффекты. При проведении оксигенотерапии необходимо по возможности избегать высоких концентраций кислорода, а в случаях, требующих высоких концентраций, уменьшать токсические эффекты кислорода с помощью сукцинатов.

Ключевые слова: гипоксия, гипероксия, сукцинаты, остановка сердца, травма, инсульт, сепсис

The aim of the review was to analyze the potentially negative effects of hyperoxia in different groups of critically ill patients, including those after the heart arrest, craniocerebral trauma, stroke, and in cases of sepsis. It was found out that in case of these pathological processes and nosological forms, there is evidence that hyperoxia can have a direct and indirect damaging effect. A severe consequence of hyperoxia is not only activation of free radical oxidation and excessive synthesis of active oxygen forms, but also direct toxic damage to the lungs, which is associated with the development of atelectasis, tracheobronchitis and interstitial fibrosis. Hyperoxia can cause damage to any tissues and organs through peripheral vasoconstriction, which is extremely unfavorable for patients after heart arrest, after a craniocerebral trauma and stroke, as well as in septic patients.

The survey data emphasize that, taking into account individual adaptation to hypoxia, oxygen must be used individually, in accordance with the assessment of the current need for it. When using hyperoxia in patients in critical condition, it is possible to reduce the toxic effect of oxygen with the help of succinates, which support the mechanism of adaptation to hypoxia, and which have an antioxidant and antihypoxic effects. When carrying out oxygen therapy, it is necessary to avoid high concentrations of oxygen as much as possible, and in cases requiring high concentrations, to reduce the toxic effects of oxygen with the help of succinates.

Keywords: hypoxia, hyperoxia, succinates, heart arrest, trauma, stroke, sepsis

Novosti Khirurgii. 2018 Mar-Apr; Vol 26 (2): 226-237

Hypoxia and Hyperoxia in Anesthesiologist-Reanimatologist Practice. The Role of Succinates in Critical Conditions
Yu.P. Orlov, V.V. Afanas'ev

Введение

Страх перед гипоксией соответствует поговорке «у страха глаза велики». Однако неосторожное использование кислорода (без явной необходимости) может подвергать пациентов гипероксии, а значит является потенциальной причиной ятрогении. Самым тяжелым следствием гипероксии является прямое токсическое повреждение легких, связанное с

развитием ателектазов, трахеобронхита и интерстициального фиброза [1]. Однако гипероксия может вызывать повреждение любых тканей и органов посредством периферической вазоконстрикции и избытка активных форм кислорода [1]. Тем не менее, гипероксию по-прежнему считают безопасной и полезной при различных критических состояниях.

Кислород является одним из наиболее широко используемых терапевтических агентов.

Кислород — это в каком-то смысле лекарственный препарат с конкретными биохимическими и физиологическими эффектами, известным диапазоном эффективных доз, определенными нежелательными эффектами. Кислород назначается при различной патологии с целью уменьшения или предотвращения развития гипоксии тканей. Несмотря на то, что кислородотерапия остается краеугольным камнем лечения гипоксии при критических состояниях и многие аспекты физиологического воздействия кислорода на организм уже выяснены, о некоторых его потенциально опасных эффектах в определенных клинических ситуациях информации недостаточно. Это подтверждается тем фактом, что использование кислорода при ряде критических состояний в концентрациях, потенциально опасных, по-прежнему регламентируется различными руководствами и алгоритмами [2, 3].

Гипероксию рассматривают как фактор усиления окислительного стресса, а наличие относительно узкого «интервала безопасности» между его эффективными (терапевтическими) и токсическими дозами создает дополнительные барьеры для углубленных исследований клинического использования кислорода при более высоком (выше нормального) уровне его парциального давления [1]. Клинические проявления токсичности кислорода врачи не регистрируют, зачастую принимают их за прогрессирование болезни, а потому ошибочно считают их редкими, и в целом не воспринимают как нечто «опасное» для пациентов независимо от тяжести их общего состояния.

В обзоре рассматриваются потенциальные негативные эффекты гипероксии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе после остановки сердца, черепно-мозговой травмы, инсульта, а также в случаях развития сепсиса. При всех этих патологических процессах и нозологических формах имеются доказательства того, что гипероксия может быть вредной и что кислород должен использоваться индивидуально в соответствии с оценкой текущей потребности в нем. Нередко вынужденная гипероксия является, к сожалению, последним резервом в устранении прогрессирующей гипоксии [4].

Что делать в этой ситуации, когда, зная о токсических эффектах кислорода, приходится прибегать к увеличению его концентрации в дыхательной смеси? Есть ли в организме механизмы адаптации к гипероксии? Есть ли у клинициста возможности для уменьшения токсических эффектов кислорода? И так ли страшна гипоксия?

Цель. Представить потенциально негативные эффекты гипероксии у разных групп пациентов, находящихся в критическом состоянии, в том числе после остановки сердца, черепно-мозговой травмы, инсульта, а также в случаях развития сепсиса.

Эффекты гипероксии при различных критических состояниях

Изучение токсических эффектов кислорода имеет давнюю историю. Джозеф Пристли, первооткрыватель кислорода, с самого начала не питал иллюзий в отношении выделенного им газа. В своих заметках он писал вполне конкретно: «Как свеча сгорает гораздо быстрее в этом воздухе, чем в обычном, так и мы можем прожить нашу жизнь слишком быстро. Моралист, во всяком случае, может утверждать, что мы не заслуживаем воздуха лучше того, которым нас снабжает природа». К такому заключению Дж. Пристли пришел, опираясь на результаты экспериментов, в которых мышь при дыхании чистым кислородом не могла прожить более 15 минут [5].

Введенный в анестезиологическую практику в 1930 году кислород в настоящее время является одним из наиболее широко используемых газов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При исследовании распространенности оксигенотерапии, проведенном в 40 отделениях интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии в 2012 году, установлено, что 59% пациентов получали кислород при механической вентиляции легких (ИВЛ), а среди тех, кто не получал ИВЛ, 86% получали кислород через носовые канюли, маски или неинвазивные виды вентиляции [6]. Приведенные данные позволяют говорить о рутинном использовании кислорода в ОРИТ.

В ретроспективном исследовании E. De Jonge et al. [7] зависимости показателей смертности от уровня PaO_2 у вентилируемых пациентов в ОРИТ авторы сообщили о наличии U-образной зависимости увеличения показателей смертности не только при низких, но и при высоких уровнях PaO_2 .

Комментируя работу E. De Jonge et al. [7], следует согласиться, что адекватная оксигенация необходима для нормального функционирования клеток, а низкий уровень SpO_2 будет являться сигналом предстоящей угрозы для жизни пациента, особенно в критических состояниях. Подача же дополнительного кислорода увеличит доставку кислорода только у пациентов с гипоксемией, поддерживая, таким образом, функцию клеток, обмен веществ в

них, ограничивая при этом тяжесть дисфункции органов. Однако у пациентов без гипоксемии дополнительный кислород будет увеличивать напряжение в гипероксических диапазонах. В этой ситуации у человека нет адекватной защиты. Люди могут быть подвержены гипоксии, например, когда находятся на высоте или в результате болезней легких, но человек никогда не подвергается воздействию гипероксии, так что подача дополнительного кислорода для людей, у которых нет гипоксемии, — всегда исключительно нефизиологическое событие.

Гипероксия оказывает множество токсических эффектов в органах и системах. Повреждение тканей непосредственно связано с продукцией активных форм кислорода (АФК) в количествах, превышающих физиологические возможности антиоксидантных систем [8], что приводит к увеличению гибели клеток путем апоптоза. Гипероксия стимулирует воспалительную реакцию, в частности, в легких [9], и способствует вазоконстрикции в результате снижения уровня оксида азота [10].

Недавно C.D. Orbeago et al. [11] сообщили об интересном факте. Оказывается, даже у здоровых добровольцев нормобарическая гипероксия вызывает снижение капиллярной перфузии, которую оценивали с использованием сублингвальной видеомикроскопии. Было высказано предположение, что обнаруженный сосудосуживающий эффект нормобарической гипероксии может служить средством защиты клеток от вредного воздействия высокого PaO_2 .

Гипероксия может быть особенно опасной после остановки сердца. Экспериментальные данные и данные клинических наблюдений дали противоречивые результаты относительно эффектов гипероксии в этой ситуации [12]. В ретроспективном анализе (2001 и 2005 гг.) данных 6326 пациентов после остановки сердца, доставленных в ОРИТ 120 больниц США, пациенты с гипероксией (определяемой как PaO_2 при ≥ 300 мм рт. ст.) имели более высокие показатели смертности, чем пациенты с нормоксией или даже с гипоксией. В другом многофакторном анализе продолжительность гипероксии была независимым прогностическим фактором смертности (отношение шансов 1,8 [95% ДИ 1,5-2,2] в стационаре, $p < 0,001$) [13]. У 441 пациента с остановкой сердца на фоне инфаркта миокарда с подъемом ST, получавших кислород (8 л/мин до уровня $\text{SaO}_2 \geq 94\%$) в процессе реанимационных мероприятий, отмечены повышение частоты рецидивов инфаркта миокарда, увеличение частоты аритмий, а также увеличение площади поврежденного миокарда, подтвержденное МРТ через 6 месяцев

[14]. Эти результаты не поддерживают мнение о целесообразности использования дополнительного кислорода в высоких концентрациях после остановки сердца или инфаркта миокарда.

Интересное рандомизированное многоцентровое проспективное исследование проводится на сегодняшний день в Швеции. У 6600 пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда и при уровне $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ проводится сравнительная оценка подачи в течение 6-12 часов дополнительного кислорода со скоростью 6 л/минуту и воздуха с уровнем FiO_2 не более 21% [15]. Основная задача этого исследования — оценить, действительно ли кислород снижает смертность после перенесенного инфаркта миокарда в течение 1 года? Вторичные конечные точки исследования включают и 30-дневную смертность, основные неблагоприятные сердечные события и экономический эффект поддержания здоровья после сердечного инцидента. Результаты этого исследования пока не опубликованы, но может быть скоро будет понятно, есть ли необходимость использовать дополнительно кислород у таких пациентов при исходном уровне $\text{SaO}_2 \geq 90\%$, так как в других исследованиях получены противоречивые результаты. Так, в недавнем исследовании у пациентов после остановки сердца избыточная гипероксия ($\text{pO}_2 > 40$ кПа) была связана со снижением выживаемости, а при умеренной гипероксии (pO_2 13,3-40 кПа) — с уменьшением случаев развития полиорганной недостаточности после 24 часов [16].

В ретроспективном исследовании с участием более чем 3000 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) гипоксемия и экстремальная гипероксия ($\text{PaO}_2 > 487$ мм рт. ст.), регистрируемые при поступлении, были связаны с худшими результатами выздоровления пациентов в ОРИТ; значение PaO_2 110 мм рт. ст. считалось оптимальным в данном исследовании [17]. Аналогичные результаты были получены и в более позднем ретроспективном исследовании, включавшем 1547 пациентов с ЧМТ с низким и высоким уровнем PaO_2 при госпитализации: худшие результаты были связаны как с гипоксией ($\text{SaO}_2 < 60\%$), так и гипероксией ($\text{PaO}_2 > 300$ мм рт. ст.) [18]. Более того, сравнительное исследование (NCT00414726) чувствительности пациентов с ишемическим инсультом к подаваемому комнатному воздуху или к дополнительному кислороду (30-45 л/мин в течение 8 часов) было прекращено досрочно из-за большого количества смертей в группе с использованием кислорода [19].

В противоположность приведенным отрицательным результатам можно привести

исследование 68 пациентов с тяжелой ЧМТ, которые получали газовую смесь с 80% или с 50% кислорода в процессе ИВЛ в первые 6 часов посттравматического периода. Пациенты в группе гипероксии имели лучшие результаты в процессе лечения и в течение ближайших 6 месяцев после выписки, чем пациенты в группе с нормоксией [20]. Эти результаты вызывают определенные сомнения, если учесть некоторые физиологические данные. Несмотря на относительно небольшой вес (2% от общей массы тела), человеческий мозг потребляет около 20% от всего усвоенного кислорода, что делает его уязвимым в условиях гипоксемии. Когда PaO_2 снижается до 60 мм рт. ст., происходит гипоксическая вазодилатация как частное проявление церебральной ауторегуляции. Гипероксия, даже умеренная, приводит к сужению кровеносных сосудов и, следовательно, ухудшает перфузию головного мозга. Таким образом, для церебральной оксигенации одинаково опасны, как гипоксия, так и гипероксия. В недавнем ретроспективном исследовании пациентов с ЧМТ показано, что гипероксия и гипоксия могут быть одинаково опасны как по частоте летальных исходов, так и по глубине функциональных расстройств после перенесенной ЧМТ [18].

Использование гипероксии у пациентов с сепсисом также является сегодня спорным. Сепсис, безусловно, связан с повышенным образованием АФК. Это, как полагают, играет главную роль в повреждении тканей и органов с развитием их дисфункции [21]. В условиях экспериментального моделирования сепсиса высвобождение цитокинов и выраженность дисфункции органов были достоверно выше у животных с гипероксией по сравнению с животными с нормоксией [22].

В небольшом наблюдательном исследовании пациентов с подозрением на сепсис не было никаких существенных различий в показателях смертности между пациентами с гипероксией и нормоксией [23]. Исследование «The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial» (434 пациента) было прекращено раньше срока, поскольку смертность пациентов при уровне обеспечения PaO_2 в пределах 70-100 мм рт. ст. и SaO_2 94-98% была ниже, чем смертность пациентов при PaO_2 в пределах 150 мм рт. ст. и SpO_2 97-100% (относительный риск 0,57 [95% ДИ 0,37-0,9]; $p=0,01$) [24].

Прежде чем обеспечивать дополнительное введение кислорода, следует учесть ряд фактов. Во-первых, если гемоглобин полностью насыщен, мы не сможем существенно увеличить содержание кислорода в крови. Например, увеличение PaO_2 от 100 до 150 мм рт. ст. уве-

личивает содержание кислорода в крови от 200 до 201,5 мл/л [25]. Во-вторых, многие врачи считают, что введение кислорода автоматически снимает чувство удушья. Однако сама по себе гипоксемия вряд ли вызывает одышку [26]. Одышка обусловлена преимущественно гиперкапнией и/или легочной стимуляцией механорецепторов в зависимости от причины гипоксии. Поэтому у пациентов с хронической гипоксией положительного воздействия на одышку путем дополнительного вдыхания кислорода не продемонстрировано [27], а вот при остро развивающейся гипоксии гипоксемия приведет к гипервентиляции, затем к механорецепторной стимуляции и одышке.

Разрешительная гипоксемия как новая стратегия оксигенотерапии

Соотношение польза/вред кислородной терапии определяется концентрацией O_2 , длительностью воздействия, а также основным заболеванием. Для того чтобы снизить потенциальные риски гипероксии, должны быть обозначены нижние границы уровня оксигенации, приемлемые для пациентов в критическом состоянии. Допустимая низкая SaO_2 называется «разрешительной гипоксемией». Как правило, разрешительная гипоксемическая стратегия представлена уровнем SaO_2 , равным 85-95%, что традиционно используется в оценке состояния пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и у недоношенных детей [27, 28].

Недавно R. Panwar et al. [29] опубликовали в «American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine» интригующее пилотное рандомизированное контролируемое слепое международное и многоцентровое исследование. Авторы сравнили консервативную стратегию оксигенации с целевым уровнем SpO_2 88-92% и традиционную либеральную стратегию с целевым уровнем SpO_2 96% и пришли к выводу, что консервативная стратегия оксигенации является реальной альтернативой обычной либеральной стратегии и в то же время эффективно снижает воздействие гипероксии. К аналогичным выводам пришли в своем исследовании и Н. Не et al. [30].

Тем не менее, некоторые моменты заслуживают обсуждения. Понятие «разрешающей» гипоксемии похоже на «разрешающую гиперкапнию» или «разрешающее нарушение периферической перфузии» [31]. В некоторой степени адаптация клетки и органа в целом может произойти и во время гипоксемии, что способствует выживанию без увеличения

вреда, так как существуют ранние механизмы адаптации к гипоксии. Это приемлемо для поддержания физиологического состояния, но и может привести к дальнейшим повреждениям и усугубить критическое состояние. Понятие «разрешительной гипоксемии» отражает разумный баланс между уровнем SaO_2 и токсическим эффектом вентилиции, необходимым для достижения более высокого уровня SaO_2 . Кроме того, консервативную стратегию оксигенация/разрешительная гипоксемия следует использовать у пациентов с высоким риском гипероксии, но не у всех. «Разрешительная гипоксемия» всегда работает как легкая защитная стратегия (ведь гипоксия — это типовой и защитный патологический процесс), так как направлена на минимизацию вредного воздействия обычной респираторной поддержки в отделении интенсивной терапии [32]. Вместе с тем и «разрешающая гипоксемия» также может увеличить давление в легочной артерии (через гипоксическую легочную вазоконстрикцию) и вызвать дисфункцию правого желудочка.

Большинство врачей сегодня полагают, что мягкая гипероксия обеспечит резервирование кислорода и уменьшит потенциальный риск гипоксемии в критическом состоянии. Однако подобная тактика сомнительная, так как увеличивает риск ятрогенных осложнений. Таким образом, создается порочный круг: пациент нуждается в ИВЛ и высоких концентрациях кислорода, но есть определенный риск ухудшения состояния за счет гипероксии и риск ухудшения состояния за счет гипоксии, которые обязательно приведут к гемодинамическим расстройствам.

Есть ли выход при неизбежной гипероксемии и «разрешительной гипоксемии»?

В последние годы наблюдается постепенный отход от использования высоких концентраций кислорода при некоторых острых состояниях [10]. Кислород является, пожалуй, наиболее часто используемым средством в медицине критических состояний, и понимание баланса его преимуществ и недостатков чрезвычайно важно как в анестезиологии, так и в реаниматологии. Кислород хорошо известен как «палка о двух концах». С одной стороны, гипоксия приводит к дисбалансу между «спросом» на кислород и его уровнями, которые могли бы вызвать гипероксию тканей и гибель клеток. С другой стороны, наличие гипероксии вызывает окислительный стресс через усиление синтеза АФК, которые повреждают альвеолы и способствуют развитию фиброза.

Выход из означенного порочного круга можно найти в детальном понимании механизмов тканевого дыхания, обеспечивающего жизненный комфорт (энергобезопасность) клетки как в условиях аэробного окисления (путем окислительного фосфорилирования), так и в условиях гипоксии (путем гликолиза). В том и другом случаях меняются только условия, а платформа для биохимических трансформаций в виде реакций гликолиза и реакций дыхательной цепи и «привязанных» к ним ферментов остается неизменной, поскольку сформировалась в процессе эволюции. Однако в процессе эволюции появилась также и реоксигенация — период времени, когда «голодная» клетка оказывается в условиях избытка кислорода, то есть гипероксии. И снова меняются условия, а платформа остается прежней. Таким образом, изменяется только концентрация кислорода и его парциальное напряжение в ту или иную сторону.

Развитие гипоксии с учетом современного взгляда на этот типовой патологический процесс начинается с активации индуцируемого гипоксией фактора (hypoxia inducible factor, HIF). Активация HIF происходит только в ответ на дефицит энергетического субстрата в виде сигнальной молекулы сукцината, основного субстрата II комплекса дыхательной цепи митохондрий [33]. Суть происходящих событий на уровне тканей заключается в том, что в период гипоперфузии/гипоксии в тканях прогрессивно уменьшается количество кислорода и закономерно, но сначала компенсаторно, увеличивается, а затем уменьшается интенсивность работы дыхательной цепи. То есть сначала увеличивается на 65–85% и затем уменьшается нагрузка на II участок, где функционирует сукцинатдегидрогеназа, окисляющая сукцинат [34, 35]. Количество субстрата, который в условиях ишемии не нужен, прогрессивно накапливается, и чем длительней период ишемии, тем его количество больше [36].

В этом и заключается защитный эффект «запасов сукцината впрок». Однако, как представлено в работе E.T. Chouchani et al. [36], этот запас очень быстро истощается, как только мы начинаем лечить пациента, «оживляя» его промежуточный обмен веществ. Истощение запасов сукцината диктует необходимость их введения в период реперфузии, а лучше — до реперфузии и именно с заместительной целью (т.к. интоксикация клетки сукцинатами маловероятна из-за существующих реакций их биотрансформации и других метаболических шунтов). Вероятно, механизм срочной адаптации к гипоксии при критических состояниях развивается с характерным уменьшением количества сукцината (как

субстрата для фермента, количество которого, напротив, увеличивается). Это позволяет проводить коррекцию его дефицита растворами сукцинатов с перспективой увеличения потребления кислорода, активации процессов аэробного окисления и восстановления процессов внутриклеточного аэробного метаболизма за счет обеспечения фермента сукцинатдегидрогеназы необходимым количеством субстрата. По мнению Н.А. Krebs (1953), которое пока никто не опроверг, при гипоксии дыхательная цепь митохондрий не может принять на себя водород от какого-либо иного субстрата, кроме как от молекулы янтарной кислоты [37]. Дело в том, что при окислении янтарной кислоты водород поступает на наиболее близкий к кислороду участок дыхательной цепи, что лишний раз подтверждает уникальность молекулы сукцината в физиологии и патофизиологии процессов тканевого дыхания.

В эксперименте, проведенном М.С. Сукач [38] на белых крысах, было установлено, что основными патогенетическими факторами печеночной недостаточности при панкреонекрозе являются панкреатогенные нарушения гемодинамики и чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления. В этом исследовании авторами было выявлено, что одним из факторов ухудшения кровоснабжения в печени и поджелудочной железе является увеличение вязкости крови за счет повышения агрегационных свойств эритроцитов. Результаты работы позволяют авторам утверждать, что угнетение функций печени происходит в следующей последовательности: вначале страдают антиоксидантная, синтетическая и конъюгационная, а только затем детоксикационная и, в последнюю очередь, обменная функция печени.

По всей видимости, антиоксидантная система защиты, в частности, гепатоцит, страдает в период ишемии и испытывает повторное повреждение в период реперфузии, когда в клетку поступает большое количество кислорода. В данном контексте нужно подчеркнуть, что повышение уровня АсАТ и АлАТ в сыворотке крови является не только следствием цитолиза гепатоцита. Высокий уровень фермента, например, при инфекционных заболеваниях, указывает в первую очередь на перенапряжение обменных процессов в клетках печени, так как сохраненные гепатоциты вынуждены усиленно работать для обеспечения адекватного термогенеза [39]. Уже давно известен факт, что наш организм «греет» печень, которая предпочитает использовать для энергообмена белковое сырье, то есть переаминирование аминокислот. Поэтому рост активности ферментов АсАТ и

АлАТ может служить не только показателем «печеночной» или «сердечной патологии», но и указывать на интенсификацию патохимических механизмов, направленных на поддержание энергообмена. Иными словами, чем выше активность ферментов, тем глубже гипоксия не только в печени, но и в других тканях.

Становится понятным, почему в исследовании М.С. Сукач [38] профилактическое использование цитофлавина позволило нивелировать глубину ухудшения печеночного кровотока, уменьшить активацию процессов свободнорадикального окисления, эндотоксемии, устранить угнетение синтеза глюкозы и белка; а применение гептрала — купировать гиперферментемию и нарушения конъюгации билирубина. Это прямое следствие своевременного поддержания механизма тканевого дыхания гепатоцита в период ишемии и реперфузии.

В своем исследовании J. K. Ehinger et al. [40] утверждают, что доставленный экзогенный сукцинат обходит I участок дыхательной цепи и поддерживает электронный транспорт II участка, обеспечивая как мембранный потенциал, так и синтез АТФ. Эта стратегия предлагает потенциальное будущее терапии метаболической декомпенсации из-за митохондриальной дисфункции при гипоксии. Таким образом, в период «разрешительной гипоксии» вариант использования сукцинатов будет соответствовать сути физиологической ситуации и нивелировать гипоксические повреждения клеток.

Подтверждение этой гипотезе можно найти в исследовании I. Jalloh et al. [41], где авторы (нейрохирурги отделения клинической неврологии Кембриджского университета Великобритании и нейрохирурги отделения клинической неврологии университета Калгари) ставят перед собой вопрос, может ли фокусное введение сукцината улучшить церебральный метаболизм? Микродиализом 9 седатированным пациентам с черепно-мозговой травмой в течение 24 часов в мозг перфузировался сукцинат (12 ммоль/л) при одновременном анализе в микродиализате метаболитов-биомаркеров энергообразования (у 9 пациентов) и МРТ меченых метаболитов (у 6 пациентов). Авторы отмечают, что перфузия сукцината значительно снизила отношение лактат/пируват ($p=0,015$), средняя разница составила 12% в связи с увеличением концентрации пирувата на 17%. Уровень лактата при этом мало изменился (-3%), но концентрации глутамата уменьшились на 43% ($p=0,018$), а уровень глюкозы — на 15% ($p=0,038$). В данном случае это вариант уменьшения гипоксического эффекта ишемизированного мозга после черепно-мозговой травмы.

Хорошо известно, что субмаксимальные физические нагрузки повышают как потребление кислорода, так и продукцию его активных форм вследствие утечки электронов из комплексов I и III дыхательной цепи митохондрий. Эта закономерность наблюдается даже у спортсменов, тренированных и адаптированных к марафонским нагрузкам, у которых повышение ряда биохимических параметров превышает исходный уровень в несколько раз [42]. В качестве примера такой дезадаптации у «марафонца» и ее эффективного устранения раствором сукцината ремаксолом может служить клинический случай, опубликованный в журнале «Клиническая медицина» [43]. Пациент С., 46 лет, нормостеник, 07.08.16 был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в реанимационный зал ГКБСМП 1 с 40-го километра марафонской дистанции в крайне тяжелом состоянии, которое было расценено как крайне тяжелое, обусловленное явлениями полиорганной недостаточности. Уровень сознания по шкале комы Глазго 8-9 баллов, зрачки одинаковые, реагируют на свет, гипертермия 39,4°C, симптом белого пятна 9-10 сек., SaO₂ 94%. АД 90/50 мм рт. ст., ЧСС 142 в минуту, пульс слабого наполнения. Анализ газов крови: PaO₂ 62 мм рт. ст., PaCO₂ 58 мм рт. ст., SaO₂ 97%, pH 7,21, BE 16 ммоль/л, SavO₂ 65%. Анализ крови: Hb 169 г/л, эр. 5,8×10¹²/л, Ht 49%, лейкоц. 18,8×10⁹/л, нейтрофильный сдвиг до юных (3%). Биохимический анализ крови (таблица): гипонатриемия, гиперкалиемия, гипергликемия, явления нефро- и гепатопатии, гемолиз, миоглобинемия (более чем в 5 раз выше нормальных значений), признаки повреждения миокарда. На ЭКГ признаки метаболических нарушений, синусовая тахикардия. Данный критический инцидент был обусловлен гипоксией многих органов вследствие сочета-

ния гипертермии, недостаточного поступления кислорода, повреждения эритроцитов как его носителей, и окислительного стресса на уровне митохондрий что обеспечивает процессы тканевого дыхания с максимальным проявлением патологического процесса в печени.

В план лечения пациента (кроме ИВЛ, дофамина в дозе 10-12 мкг/кг/мин, инфузионной терапии из расчета 30-40 мл/кг в сутки с включением сбалансированных полиионных растворов) был включен ремаксол в объеме 800 мл в сутки. После назначения ремаксолом снижалась активность АсАТ и АлАТ за счет введения экзогенного сукцината и уменьшались «затраты» ферментов на синтез сукцината при гипоксии из аминокислот аспартата и аланина. В данном случае использование у пациента ремаксолом было продиктовано его патогенетической необходимостью и носило характер направленной заместительной метаболической терапии [43].

Что же касается условий гипероксии, то в исследовании В. Н. Gale, которое было проведено еще в 1972 году, автор попытался оценить эффективность сукцината для защиты от токсичности кислорода при гипербарической оксигенации (ГБО), которую использовали в качестве лечебного средства на модели газовой гангрены у мышей [44]. Автор задался целью выяснить, будет ли сукцинат мешать или улучшать терапевтическую эффективность ГБО? В серии опытов семикратное воздействие ГБО осуществлялось в течение 90 минут при абсолютном давлении кислорода в 3 атмосферы. Было показано значительное снижение смертности мышей на фоне ГБО после введения им культуры *Clostridium perfringens*. Сукцинат вводили путем внутрибрюшинной инъекции (10 ммоль/кг) за 20-25 минут до начала эксперимента. Оказалось, что смертность среди ин-

Таблица

Биохимические показатели крови пациента с критическим инцидентом на марафонской дистанции в динамике

Биохимические показатели	7.08.2016	9.08.2016	12.08.2016	15.08.2016
Билирубин, ммоль/л	34,6	44,7	23,8	12,7
Свободный гемоглобин плазмы, г/л	1,06	0,55	0,45	0,33
Глюкоза, ммоль/л	10,9	7,2	6,5	5,9
Миоглобин плазмы, нг/мл	450	130	-	-
Тропонин, нг/мл	4,33	1,22	0,81	0,21
АСТ, ед/л	204* 935 ^β	1820	127	68
АЛТ, ед/л	206* 762 ^β	966	25	14
Калий, ммоль/л	5,7	4,2	4,1	4,2
Натрий, ммоль/л	126,6	142,7	145,2	145,7
Мочевина, ммоль/л	25,4	18,3	14,4	12,7
Креатинин, ммоль/л	0,834	0,784	0,543	0,112

Примечание: * — данные АЛТ и АСТ на момент поступления; ^β — данные через 18 часов интенсивной терапии (8.08.2016). Адаптировано из: Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Глушенко А.В., Ефремов Е.Н., Василенко Ю.Б. Клиническая медицина. — 2017. — №1. — С. 85-89).

фицированных животных в условиях введения сукцината ниже, чем в группе инфицированных животных, подвергшихся ГБО без предварительного введения сукцината (снижение летальности на 79% и 17% соответственно). При воздействии на животных давления кислорода уже в 4 атмосферы (пять 30-минутных сеансов, 100% кислород) на той же модели также было выявлено снижение летальности животных в условиях введения сукцината по сравнению с животными, подвергшимися ГБО без предварительного введения сукцината (снижение летальности на 62% и 6% соответственно) [44].

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что, при использовании методики оксигенотерапии с высокими концентрациями кислорода с целью устранения токсического эффекта кислорода необходимо дополнительное введение сукцинатов. Кроме того, можно полагать, что в условиях неизбежной гипероксии (например, при лечении ОРДС) тактика уменьшения токсического эффекта кислорода путем введения сукцинатов является вполне оправданной, поскольку соответствует эволюционно выработанной реакции организма «на случай» гипероксии.

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что рутинное использование дополнительного кислорода потенциально опасно, особенно у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Современные литературные данные убеждают в необходимости осторожного применения дополнительного кислорода. Тяжелую гипоксемию следует лечить осторожно, с поэтапным увеличением концентрации кислорода, избегая артериальной гипероксии. Представляется целесообразным в условиях гипоксемии использовать дополнительно сукцинаты и стремиться к невысоким уровням насыщения кислорода (SaO_2 от 90% до 94%), особенно если общее состояние пациента является стабильным при указанном уровне.

Потенциальный вред гипоксии следует оценивать взвешенно, помня, что польза от «разрешительной гипоксии» происходит путем уменьшения «травмы», наносимой гипероксией. Если достичь нормоксемии невозможно без использования высоких концентраций кислорода, то для предотвращения последствий его токсического воздействия следует дополнительно вводить сукцинаты — естественный механизм защиты клетки от гипероксии. Стремление непременно достичь физиологической нормы при проведении интенсивной терапии может

принести больше вреда, чем пользы. Однако при терпимости к умеренным аномальным значениям тех или иных показателей и понимании патофизиологических механизмов их формирования можно иногда добиться наилучших результатов, используя то, что использует природа.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care*. 2015 Aug 17;19:284. doi: 10.1186/s13054-015-0996-4.
2. Savino PB, Sporer KA, Barger JA, Brown JF, Gilbert GH, Koenig KL, Rudnick EM, Salvucci AA. Chest pain of suspected cardiac origin: current evidence-based recommendations for prehospital care. *West J Emerg Med*. 2015 Dec;16(7):983-95. doi: 10.5811/westjem.2015.8.27971.
3. Globler NK, Sporer KA, Guluma KZ, Serra JP, Barger JA, Brown JF, Gilbert G, Koenig K, Rudnick E, Salvucci A. Acute Stroke: Current Evidence-based Recommendations for Prehospital Care. *West J Emerg Med*. 2016 Mar;17(2):104-28. doi: 10.5811/westjem.2015.12.28995.
4. Iscoe S, Beasley R, Fisher JA. Supplementary oxygen for nonhypoxemic patients: O₂ much of a good thing? *Crit Care*. 2011;15(3):305. doi: 10.1186/cc10229.
5. Smith JL. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol*. 1899 Mar 22;24(1):19-35.
6. Parke RL, Eastwood GM, McGuinness SP. Oxygen therapy in non-intubated adult intensive care patients: a point prevalence study. *Crit Care Resusc*. 2013 Dec;15(4):287-93.
7. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, Bosman RJ, de Waal RA, Wesselink R, de Keizer NF. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(6):R156. Published online 2008 Dec 10. doi: 10.1186/cc7150.
8. Brueckl C, Kaestle S, Kerem A, Habazettl H, Krombach F, Kuppe H, Kuebler WM. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 Apr;34(4):453-63. doi: 10.1165/rcmb.2005-0223OC.
9. Zaher TE, Miller EJ, Morrow DMP, Javdan M, Mantell LL. Hyperoxia-induced signal transduction pathways in pulmonary epithelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2007 Apr 1; 42(7): 897-908. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.021
10. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med*. 2013 Dec;274(6):505-28. doi: 10.1111/joim.12139.
11. Orbegozo CD, Puflea F, Donadello K, Taccone FS, Gottin L, Creteur J, Vincent JL, De Backer D. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in

- healthy volunteers. *Microvasc Res.* 2015 Mar;98:23-8. doi: 10.1016/j.mvr.2014.11.006.
12. Dell'Anna AM, Lamanna I, Vincent JL, Taccone FS. How much oxygen in adult cardiac arrest? *Crit Care.* 2014 Oct 7;18(5):555. doi: 10.1186/s13054-014-0555-4.
13. Kilgannon JH, Jones A.E, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, Parrillo JE, Trzeciak S. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA.* 2010;303(21):2165-2171. doi:10.1001/jama.2010.707.
14. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015 Jun 16;131(24):2143-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494.
15. Hofmann R, James SK, Svensson L, Witt N, Frick M, Lindahl B, Östlund O, Ekelund U, Erlinge D, Herlitz J, Jernberg T. Determination of the role of Oxygen in suspected Acute Myocardial Infarction trial. *Am Heart J.* 2014 Mar;167(3):322-28. doi: 10.1016/j.ahj.2013.09.022.
16. Elmer J, Scutella M, Pullalarevu R, Wang B, Vaghasia N, Trzeciak S, Rosario-Rivera BL, Guyette FX, Rittenberger JC, DeZfulian C. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med.* 2015 Jan;41(1):49-57. doi: 10.1007/s00134-014-3555-6.
17. Davis DP, Meade W, Sise MJ, Kennedy F, Simon F, Tominaga G, Steele J, Coimbra R. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2009 Dec;26(12):2217-23. doi: 10.1089/neu.2009.0940.
18. Brenner M, Stein D, Hu P, Kufera J, Wooford M, Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch Surg.* 2012 Nov;147(11):1042-6. doi: 10.1001/archsurg.2012.1560.
19. Singhal AB. Oxygen therapy in stroke: past, present, and future. *Int J Stroke.* 2006 Nov;1(4):191-200. doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00058.x.
20. Taher A, Pilehvari Z, Poorolajal J, Aghajani M. Effects of normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: a randomized controlled clinical trial. *Trauma Mon.* 2016 Feb;21(1):e26772. Published online 2016 Feb 6. doi: 10.5812/traumamon.26772.
21. Asfar P, Calzia E, Huber-Lang M, Ignatius A, Radermacher P. Hyperoxia during septic shock—Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Shock.* 2012 Jan;37(1):122-3. doi: 10.1097/SHK.0b013e318238c991.
22. Rodríguez-González R, Martín-Barrasa JL, Ramos-Nuez Á, Cacas-Pedrosa AM, Martínez-Saavedra MT, García-Bello MÁ, López-Aguilar J, Baluja A, Álvarez J, Slutsky AS, Villar J. Multiple system organ response induced by hyperoxia in a clinically relevant animal model of sepsis. *Shock.* 2014 Aug;42(2):148-53. doi: 10.1097/SHK.0000000000000189.
23. Stolmeijer R, ter Maaten JC, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Oxygen therapy for sepsis patients in the emergency department: a little less? *Eur J Emerg Med.* 2014 Jun;21(3):233-5. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328361c6c7.
24. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, Morelli A, Antonelli M, Singer M. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2016 Oct 18;316(15):1583-89. doi: 10.1001/jama.2016.11993.
25. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med.* 1995 Dec 7;333(23):1547-53.
26. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, Marcello J, Young IH, Bull J, Wilcock A, Booth S, Wheeler JL, Tulskey JA, Crockett AJ, Currow DC. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Sep 4;376(9743):784-93. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61115-4.
27. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
28. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015 Apr;169(4):332-40. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3307.
29. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, Capellier G, Harrigan PW, Bailey M. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A Pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jan 1;193(1):43-51. doi: 10.1164/rccm.201505-1019OC.
30. He H, Long Y, Liu D, Liu D, Wang X, Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Crit Care.* 2015;19(1):330. Published online 2015 Sep 14. doi: 10.1186/s13054-015-1057-8.
31. Martin DS, Grocott MP. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):423-32. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826a44f6.
32. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, Frezza C, Bernard NJ, Kelly B, Foley NH, Zheng L, Gardet A, Tong Z, Jany SS, Corr SC, Haneklaus M, Caffrey BE, Pierce K, Walmsley S, Beasley FC, Cummins E, Nizet V, Whyte M, Taylor CT, Lin H, Masters SL, Gottlieb E, Kelly VP, Clish C, Auron PE, Xavier RJ, O'Neill LA. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 through HIF-1. *Nature.* 2013 11 Apr;496:238-42. doi:10.1038/nature11986.
33. Лукьянова ЛД. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патол Физиология и Эксперим Терapia.* 2011;(1):3-19.
34. Krebs HA, Kornberg HL, Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb Physiol.* 1957;49:212-98.
35. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):66-72. doi: 10.4161/viru.26907.
36. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijevic D, Sundier SY, Robb EL, Logan A, Nadtochiy SM, Ord ENJ, Smith AC, Eyassu F, Shirley R, Hu CH, Dare AJ, James AM, Rogatti S, Hartley RC, Eaton S, Costa ASH, Brookes PS, Davidson SM, Duchon MR, Saeb-Parsy K, Shattock MJ, Robinson AJ, Work LM, Frezza C, Krieg T, Murphy MP. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mi-

tochondrial ROS. *Nature*. 2014 Nov 20;515(7527):431-5. doi: 10.1038/nature13909.

37. Krebs HA. Some aspects of the energy transformation in living matter. *Br Med Bull*. 1953;9(2): 97-104. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a074347>

38. Сукач МС. Сравнительная оценка влияния гептрала и цитофлавина на реологические свойства крови при экспериментальном панкреонекрозе. *Омск Науч Вестн*. 2013;(1):89-91.

39. Шидловский АС, Салтанов АИ. Варианты механизмов изменения активности трансаминаз: клиническая интерпретация. *Вестн Интенсив Терапии*. 2015(1):22-32.

40. Ehinger JK, Piel S, Ford F, Karlsson M, Sjövall F, Frostner EE, Morota S, Taylor RW, Turnbull DM, Cornell C, Moss SJ, Metzsch C, Hansson MJ, Fliri H, Elmér E. Cell-permeable succinate prodrugs bypass mitochondrial complex I deficiency. *Nat Commun*. 2016 Aug 9;7:12317. doi: 10.1038/ncomms12317.

41. Jalloh I, Helmy A, Howe D, Shannon RJ, Grice P, Mason A, Gallagher CN, Stovell MG, van der Heide S, Murphy MP, Pickard JD, Menon DK, Carpenter TA, Hutchinson PJ, Carpenter KL. Focally perfused succinate potentiates brain metabolism in head injury patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jul;37(7):2626-38. doi: 10.1177/0271678X16672665.

42. Westerblad H, Allen DG. Emerging roles of ROS/RNS in muscle function and fatigue. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Nov 1;15(9):2487-99. doi: 10.1089/ars.2011.3909.

43. Орлов ЮП, Говорова НВ, Глушенко АВ, Ефремов ЕН, Василенко ЮБ. Критический инцидент на марафонской дистанции как следствие декомпенсации метаболических процессов. Клиническое наблюдение. *Клин Медицина*. 2017;95(1):85-89.

44. Hill GB. Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: succinate protection against oxygen toxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972 Nov;2(5):384-89.

REFERENCES

1. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care*. 2015 Aug 17;19:284. doi: 10.1186/s13054-015-0996-4.
2. Savino PB, Sporer KA, Barger JA, Brown JF, Gilbert GH, Koenig KL, Rudnick EM, Salvucci AA. Chest pain of suspected cardiac origin: current evidence-based recommendations for prehospital care. *West J Emerg Med*. 2015 Dec;16(7):983-95. doi: 10.5811/westjem.2015.8.27971.
3. Gloor NK, Sporer KA, Guluma KZ, Serra JP, Barger JA, Brown JF, Gilbert G, Koenig K, Rudnick E, Salvucci A. Acute stroke: current evidence-based recommendations for prehospital care. *West J Emerg Med*. 2016 Mar;17(2):104-28. doi: 10.5811/westjem.2015.12.28995.
4. Iscoe S, Beasley R, Fisher JA. Supplementary oxygen for nonhypoxemic patients: O₂ much of a good thing? *Crit Care*. 2011;15(3):305. doi: 10.1186/cc10229.
5. Smith JL. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. *J Physiol*. 1899 Mar 22;24(1):19-35.
6. Parke RL, Eastwood GM, McGuinness SP. Oxygen therapy in non-intubated adult intensive care patients: a point prevalence study. *Crit Care Resusc*. 2013 Dec;15(4):287-93.
7. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, Bosman RJ, de Waal RA, Wesselink R, de Keizer NF. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(6):R156. Published online 2008 Dec 10. doi: 10.1186/cc7150.
8. Brueckl C, Kaestle S, Kerem A, Habazettl H, Krombach F, Kuppe H, Kuebler WM. Hyperoxia-induced reactive oxygen species formation in pulmonary capillary endothelial cells in situ. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 Apr;34(4):453-63. doi: 10.1165/rcmb.2005-0223OC.
9. Zaher TE, Miller EJ, Morrow DMP, Javdan M, Mantell LL. Hyperoxia-induced signal transduction pathways in pulmonary epithelial cells. *Free Radic Biol Med*. 2007 Apr 1; 42(7): 897-908. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.021
10. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med*. 2013 Dec;274(6):505-28. doi: 10.1111/joim.12139.
11. Orbegozo CD, Puflea F, Donadello K, Taccone FS, Gottin L, Creteur J, Vincent JL, De Backer D. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers. *Microvasc Res*. 2015 Mar;98:23-8. doi: 10.1016/j.mvr.2014.11.006.
12. Dell'Anna AM, Lamanna I, Vincent JL, Taccone FS. How much oxygen in adult cardiac arrest? *Crit Care*. 2014 Oct 7;18(5):555. doi: 10.1186/s13054-014-0555-4.
13. Kilgannon JH, Jones A.E, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K, Parrillo JE, Trzeciak S. Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality. *JAMA*. 2010;303(21):2165-2171. doi:10.1001/jama.2010.707.
14. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):2143-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494.
15. Hofmann R, James SK, Svensson L, Witt N, Frick M, Lindahl B, Östlund O, Ekelund U, Erlinge D, Herlitz J, Jernberg T. Determination of the role of Oxygen in suspected Acute Myocardial Infarction trial. *Am Heart J*. 2014 Mar;167(3):322-28. doi: 10.1016/j.ahj.2013.09.022.
16. Elmer J, Scutella M, Pullalarevu R, Wang B, Vaghassia N, Trzeciak S, Rosario-Rivera BL, Guyette FX, Rittenberger JC, Dezfulian C. The association between hyperoxia and patient outcomes after cardiac arrest: analysis of a high-resolution database. *Intensive Care Med*. 2015 Jan;41(1):49-57. doi: 10.1007/s00134-014-3555-6.
17. Davis DP, Meade W, Sise MJ, Kennedy F, Simon F, Tominaga G, Steele J, Coimbra R. Both hypoxemia and extreme hyperoxemia may be detrimental in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2009 Dec;26(12):2217-23. doi: 10.1089/neu.2009.0940.
18. Brenner M, Stein D, Hu P, Kufera J, Wooford M, Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. *Arch Surg*. 2012 Nov;147(11):1042-6. doi: 10.1001/archsurg.2012.1560.

19. Singhal AB. Oxygen therapy in stroke: past, present, and future. *Int J Stroke*. 2006 Nov;1(4):191-200. doi: 10.1111/j.1747-4949.2006.00058.x.
20. Taher A, Pilehvari Z, Poorolajal J, Aghajani M. Effects of normobaric hyperoxia in traumatic brain injury: a randomized controlled clinical trial. *Trauma Mon*. 2016 Feb;21(1):e26772. Published online 2016 Feb 6. doi: 10.5812/traumamon.26772.
21. Asfar P, Calzia E, Huber-Lang M, Ignatius A, Radermacher P. Hyperoxia during septic shock—Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Shock*. 2012 Jan;37(1):122-3. doi: 10.1097/SHK.0b013e318238c991.
22. Rodríguez-González R, Martín-Barrasa JL, Ramos-Nuez Á, Cacas-Pedrosa AM, Martínez-Saavedra MT, García-Bello MÁ, López-Aguilar J, Baluja A, Álvarez J, Slutsky AS, Villar J. Multiple system organ response induced by hyperoxia in a clinically relevant animal model of sepsis. *Shock*. 2014 Aug;42(2):148-53. doi: 10.1097/SHK.0000000000000189.
23. Stolmeijer R, ter Maaten JC, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Oxygen therapy for sepsis patients in the emergency department: a little less? *Eur J Emerg Med*. 2014 Jun;21(3):233-5. doi: 10.1097/MEJ.0b013e328361c6c7.
24. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, Morelli A, Antonelli M, Singer M. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2016 Oct 18;316(15):1583-89. doi: 10.1001/jama.2016.11993.
25. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1547-53.
26. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, Marcello J, Young IH, Bull J, Wilcock A, Booth S, Wheeler JL, Tulsy JA, Crockett AJ, Currow DC. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):784-93. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61115-4.
27. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301-1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
28. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2015 Apr;169(4):332-40. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3307.
29. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, Capellier G, Harrigan PW, Bailey M. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 1;193(1):43-51. doi: 10.1164/rccm.201505-1019OC.
30. He H, Long Y, Liu D, Liu D, Wang X, Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Crit Care*. 2015;19(1):330. Published online 2015 Sep 14. doi: 10.1186/s13054-015-1057-8.
31. Martin DS, Grocott MP. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):423-32. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826a44f6.
32. Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, Palsson-McDermott EM, McGettrick AF, Goel G, Frezza C, Bernard NJ, Kelly B, Foley NH, Zheng L, Gardet A, Tong Z, Jany SS, Corr SC, Haneklaus M, Caffrey BE, Pierce K, Walmsley S, Beasley FC, Cummins E, Nizet V, Whyte M, Taylor CT, Lin H, Masters SL, Gottlieb E, Kelly VP, Clish C, Auron PE, Xavier RJ, O'Neill LA. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 through HIF-1. *Nature*. 2013 11 Apr;496:238-42. doi:10.1038/nature11986.
33. Lukyanova L.D. Current issues of adaptation to hypoxia. Signal mechanisms and their role in system regulation. *Patol Fiziologii i Eksperim Terapii*. 2011;(1):3-19. (in Russ.)
34. Krebs HA, Kornberg HL, Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. *Ergeb Physiol*. 1957;49:212-98.
35. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):66-72. doi: 10.4161/viru.26907.
36. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijevic D, Sundier SY, Robb EL, Logan A, Nadtochiy SM, Ord ENJ, Smith AC, Eyassu F, Shirley R, Hu CH, Dare AJ, James AM, Rogatti S, Hartley RC, Eaton S, Costa ASH, Brookes PS, Davidson SM, Duchon MR, Saeb-Parsy K, Shattock MJ, Robinson AJ, Work LM, Frezza C, Krieg T, Murphy MP. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014 Nov 20;515(7527):431-5. doi: 10.1038/nature13909.
37. Krebs HA. Some aspects of the energy transformation in living matter. *Br Med Bull*. 1953;9(2): 97-104. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a074347>
38. Sukach MS. Sravnitel'naya otsenka vliyaniya geptrala i tsitoflavina na reologicheskie svoystva krovi pri eksperimental'nom pankreonekroze. *Omsk Nauch Vestn*. 2013;(1):89-91. (in Russ.)
39. Shidlovskii AS, Saltanov AI. Varianty mekhanizmov izmeneniya aktivnosti transaminaz: klinicheskaya interpretatsiya. *Vestn Intensiv Terapii*. 2015(1):22-32. (in Russ.)
40. Ehinger JK, Piel S, Ford F, Karlsson M, Sjövall F, Frostner EE, Morota S, Taylor RW, Turnbull DM, Cornell C, Moss SJ, Metzsch C, Hansson MJ, Fliri H, Elmer E. Cell-permeable succinate prodrugs bypass mitochondrial complex I deficiency. *Nat Commun*. 2016 Aug 9;7:12317. doi: 10.1038/ncomms12317.
41. Jalloh I, Helmy A, Howe D, Shannon RJ, Grieco P, Mason A, Gallagher CN, Stovell MG, van der Heide S, Murphy MP, Pickard JD, Menon DK, Carpenter TA, Hutchinson PJ, Carpenter KL. Focally perfused succinate potentiates brain metabolism in head injury patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jul;37(7):2626-38. doi: 10.1177/0271678X16672665.
42. Westerblad H, Allen DG. Emerging roles of ROS/RNS in muscle function and fatigue. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Nov 1;15(9):2487-99. doi: 10.1089/ars.2011.3909.
43. Orlov YP, Govorova NV, Glushchenko AV, Efremov EN, Vasilenko YuB. A critical incident during marathon competition as a result of metabolic decompensation. *Klin Meditsina*. 2017;95(1):85-89. (in Russ.)
44. Hill GB. Hyperbaric oxygen exposures at 3 and 4 atmospheres absolute pressure for experimental gas gangrene: succinate protection against oxygen toxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1972 Nov;2(5):384-89.

Адрес для корреспонденции

644119, Российская Федерация,
г. Омск, ул. Перелега, д. 9,
Городская клиническая больница
скорой медицинской помощи № 1,
кафедра анестезиологии и реаниматологии,
Омский государственный медицинский университет,
тел.: +381-2-75-32-64,
e-mail: orlov-up@mail.ru,
Орлов Юрий Петрович

Сведения об авторах

Орлов Юрий Петрович, д.м.н., профессор кафедры
анестезиологии и реаниматологии, Омский госу-
дарственный медицинский университет, г. Омск,
Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0002-6747-998X>
Афанасьев Василий Владимирович, д.м.н., про-
фессор кафедры неотложной медицины, Северо-
Западный государственный медицинский универ-
ситет имени И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация.
<http://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Информация о статье

*Поступила 1 июля 2017 г.
Принята в печать 26 декабря 2017 г.
Доступна на сайте 2 апреля 2018 г.*

Address for correspondence

644119, The Russian Federation,
Omsk, Perelet Str., 9
City Clinical Emergency Hospital № 1,
Department of Anesthesiology
and Reanimatology,
Omsk State Medical University,
Tel. +381-2-75-32-64,
e-mail: orlov-up@mail.ru,
Orlov Yuriy P.

Information about the authors

Orlov Yuriy P., MD, Professor of the Department of
Anesthesiology and Reanimatology, Omsk State Medical
University, Omsk, Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0002-6747-998X>
Afanas'ev Vasilij V., MD, Professor of the Department
of Emergency Medicine, North-Western State Medical
University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg,
Russian Federation.
<http://orcid.org/0000-0001-6504-8169>

Article history

*Arrived 01 July 2017
Accepted for publication 26 December 2017
Available online 2 April 2018*